

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 200445010

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

活性双过氧钒化合物的生物活性研究

Bioactivity Research of Diperoxovanadium Compounds

潘阳霖

指导教师姓名: 陈 忠 教 授

颜江华 副教授

张其清 教授/博导

专 业 名 称: 生物医学工程

论文提交日期: 2007 年 6 月

论文答辩时间: 2007 年 7 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2007 年 7 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

兹呈交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版,有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅,有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索,有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后使用本规定。

本学位论文属于

1、保密( ), 在      年解密后适用本授权书。

2、不保密( )

(请在以上相应括号内打“√”)

作者签名:

日期:      年    月    日

导师签名:

日期:      年    月    日

# 目 录

中文摘要	I
英文摘要	III
第一章 前 言	1
一、钒化合物的理化、生物性质	1
1. 理化性质	1
2. 生物学性质	1
3. 钒在体内的代谢与吸收	2
二、钒化合物的抗糖尿病作用	4
1. 钒与糖尿病	4
2. 钒与 1 型糖尿病	6
3. 钒与 2 型糖尿病	8
4. 钒的抗糖尿病作用机制	10
5. 钒化合物治疗糖尿病的临床应用	10
三、钒化合物的抗癌作用	11
1. 钒化合物对实验致癌物质和荷瘤动物的抗癌作用	12
2. 钒化合物抗肿瘤作用的细胞机制	14
3. 钒化合物对细胞的凋亡作用	15
4. 钒化合物潜在的抗肿瘤转移作用	18
5. 药物耐受和钒化合物	18
四、钒化合物的毒性	19
五、研究展望	19
六、本文的立题思路	20
第二章 活性双过氧钒化合物的合成表征	21
一、材料与方法	21
1. 材料与仪器	21
2. 方法	21
二、结果与分析	23
1. 五种双过氧钒化合物的结构表征及鉴定	23
三、讨论	24
第三章 活性双过氧钒化合物对脂肪细胞糖代谢的影响	26
一、材料与方法	26

1. 材料与仪器.....	26
2. 实验方法.....	31
<b>二、结果与分析</b> .....	37
1. 油红 O 染色结果.....	37
2. 双过氧钒化合物对 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖转运和 MTT 实验结果 ...	39
3. 双过氧钒化合物对 3T3-L1 脂肪细胞的 PPAR $\gamma$ 、Resistin 和 GLUT-4 mRNA 表达的影响.....	43
4. 双过氧钒化合物对 3T3-L1 脂肪细胞 GLUT-4 蛋白转位的影响.....	46
<b>三、讨论</b> .....	48
<b>第四章 活性双过氧钒化合物的体内体外抗肿瘤作用</b> .....	51
<b>一、 材料与方法</b> .....	51
1. 材料与仪器.....	51
2. 实验方法.....	53
<b>二、结果与分析</b> .....	58
1. bpV(Imi-Py)对 Bel-7402 细胞增殖的抑制作用.....	58
2. 细胞形态学变化.....	59
3. 细胞总 DNA 琼脂糖凝胶电泳结果.....	61
4. 流式细胞仪分析.....	61
5. bpV(Imi-Py)对 Bel-7402 细胞 caspase-3、-8、-9 催化活性的影响 .....	63
6. bpV(Imi-Py)在 小鼠体内的毒性评价.....	65
7. bpV(Imi-Py)在 小鼠体内抗肿瘤作用的评价.....	66
<b>三、讨论</b> .....	68
<b>第五章 回顾与展望</b> .....	72
<b>一、本文总结</b> .....	72
<b>二、今后的研究方向</b> .....	73
<b>参考文献</b> .....	74
<b>获奖和论文发表情况</b> .....	87
<b>致 谢</b> .....	88

## CONTENT

<b>Abstract in Chinese</b> .....	<b>I</b>
<b>Abstract in English</b> .....	<b>III</b>
<b>Chapter 1 Preface</b> .....	<b>1</b>
<b>I Physical, chemical and biological properties of vanadium compound</b> .....	<b>1</b>
1. Physical and chemical properties .....	1
2. Biological property .....	1
3. Metabolism and absorption of vanadium <i>in vivo</i> .....	2
<b>II Antidiabetes effect of vanadium compound</b> .....	<b>4</b>
1. vanadium and diabetes .....	4
2. vanadium and type 1 diabetes mellitus.....	6
3. vanadium and type 2 diabetes mellitus.....	8
4. Action mechanism of antidiabetes .....	10
5. Clinical Application of vanadium in diabetes.....	10
<b>III Anticancer effect of vanadium compound</b> .....	<b>11</b>
1. Anticancer effects of vanadium compounds on experimental carcinogenesis and tumorbearing animals. ....	12
2. Cellular mechanisms of the anticancer effects of vanadium compounds.....	14
3. Apoptosis effect of vanadium compound .....	15
4. Potential antimetastatic effects of vanadium compounds.....	18
5. Drug resistance and vanadium compounds .....	18
<b>IV The toxicity of vanadium compound</b> .....	<b>19</b>
<b>V Research prospects</b> .....	<b>19</b>
<b>VII Main bases of the thesis</b> .....	<b>20</b>
<b>Chapter 2 The Synthesis and characterization of bioactive diperoxo- vanadium compounds</b> .....	<b>21</b>
<b>I Materials and methods</b> .....	<b>21</b>
1. Materials and equipments.....	21
2. Methods .....	21
<b>II Results and analysis</b> .....	<b>23</b>
1. Spectroscopic Characterization of five diperoxovanadium compound.....	23
<b>III Discussion</b> .....	<b>24</b>
<b>Chapter 3 The glycometabolism in adipocytes treated with bioactive diperoxovanadium compounds</b> .....	<b>26</b>

<b>I Materials and methods</b>	<b>26</b>
1. Materials and equipments	26
2. Methods	31
<b>II Results and analysis</b>	<b>37</b>
1. Oil red O staining	37
2. The results of glucose consumption and MTT in 3T3-L1 adipocytes treated with diperoxovanadium compounds	39
3. The expression of PPAR $\gamma$ , Resistin and GLUT-4 mRNA in 3T3-L1 adipocytes treated with diperoxovanadium compounds	43
4. The translocation of GLUT-4 protein in adipocytes treated with diperoxovanadium compounds	46
<b>III Discussion</b>	<b>48</b>
<b>Chapter 4 Anticancer effect of bioactive diperoxovanadium compound</b>	<b>51</b>
<b><i>in intro and in vivo</i></b>	<b>51</b>
<b>I Materials and methods</b>	<b>51</b>
1. Materials and equipments	51
2. Methods	53
<b>II Results and analysis</b>	<b>58</b>
1. The Inhibition Effect of bpV(Imi-py) on Bel-7402 cell proliferation	58
2. The change of cellular morphology	59
3. The result of cell whole DNA gel electrophoresis	61
4. flow cytometer analysis	61
5. Catalytic activities effect of caspase by bpv(Imi-py) on Bel-7402 cells	63
6. Assessment on acute toxicity of bpv(Imi-py) <i>in vivo</i>	65
7. Assessment on anticancer effect of bpv(Imi-py) <i>in vivo</i>	66
<b>III Discussion</b>	<b>68</b>
<b>Chapter 5 Summary and prospect</b>	<b>72</b>
<b>I Summary</b>	<b>72</b>
<b>II Prospect</b>	<b>72</b>
<b>References</b>	<b>74</b>
<b>Awards and publication</b>	<b>87</b>
<b>Acknowledgments</b>	<b>88</b>

## 中 文 摘 要

钒是一种自然界广泛存在的微量元素，也是人体所必需的一种微量元素。近 20 年来，钒化合物生物活性及药理作用成为各国学者研究的热点之一，特别是在抗糖尿病、改善胰岛素抵抗等方面。近年来，钒化合物作为广谱的抗癌药物也倍受关注。本课题围绕双过氧钒化合物的生物活性开展研究，在合成表征的基础上，研究了 5 种双过氧钒化合物{bpV(ox), potassium bisperoxo(oxalato)oxovanadate、bpV(bipy), sodium bisperoxo(2,2'-bipyridine)oxovanadate、bpV(phen), potassium bisperoxo(1,10-phenanthroline)oxovanadate、bpV(pic), potassium bisperoxo (piclinato) oxovanadate、bpv(Imi-py), ammonium bisperoxo[2-(2'-pyridyl)-imidazole] oxovanadate}对脂肪细胞糖代谢的影响和 bpV(Imi-py)对肝癌的影响。

本研究在水溶液中合成了 4 种典型的双过氧钒化合物 bpV(ox)、bpV(bipy)、bpV(phen)和 bpV(pic)和 1 种新型双过氧钒化合物 bpV(Imi-py)，并对这五种化合物进行了谱学表征；为了研究它们的模拟胰岛素活性，本研究以诱导分化成熟的脂肪细胞 3T3-L1 为细胞模型，用葡萄糖氧化酶法检测了 5 种双过氧钒化合物对葡萄糖消耗的影响；通过半定量 RT-PCR 分析了双过氧钒化合物对过氧化物酶体增生激活受体(PPAR $\gamma$ )、抵抗素(Resistin)和葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4) mRNA 表达的影响，通过 western blot 方法研究了双过氧钒化合物对 GLUT-4 蛋白转位的影响；为了研究双过氧钒的抗癌作用，体外实验采用 MTT 法、荧光染色、流式细胞仪和 DNA 凝胶电泳等方法检测了 bpV(Imi-py)对肝癌细胞 Bel-7402 形态学和生化学的改变，并初步探讨了其作用机理，检测了 Caspase-3、-8、-9 酶的催化活性，体内实验观测了双过氧钒化合物 bpV(Imi-py)对 H22 小鼠肿瘤模型的治疗作用。

本研究结果表明：5 种双过氧钒化合物均能不同程度地促进脂肪细胞的葡萄糖消耗，上调 PPAR $\gamma$  和 GLUT-4 mRNA 的基因表达，下调 Resistin 基因表达，促进 GLUT-4 蛋白的转位。bpV(phen)和 bpV(Imi-py)表现出较强的模拟胰岛素作用，优于阳性对照 VOSO<sub>4</sub>。bpV(Imi-py)能诱导 Bel-7402 细胞凋亡，呈剂量依赖性，并上调 Caspase-3、-8、-9 的酶活性。体内实验显示，bpV(Imi-py)能抑制肿瘤生长，诱导肿瘤细胞凋亡。

总之，本研究新合成的双过氧钒化合物 bpV(Imi-py)在脂肪细胞模型中表现出



良好的模拟胰岛素作用，显示出潜在的抗糖尿病应用前景；bpV(Imi-py)还具有明显的抗肝癌作用，其抗肿瘤作用部分与其促进肝癌细胞凋亡机制有关。

关键词：双过氧钒；3T3-L1 脂肪细胞；糖代谢； 抗肝癌作用

厦门大学博硕士论文摘要库

## ABSTRACT

Vanadium is a trace element that is ubiquitous in nature and essential for human. In the past 20 years, biological activity and pharmacology of vanadium compounds are one of the hot research topics around the world, especially their potential in anti-diabetes and insulin resistance. In recent years, vanadium compounds as broad-spectrum anti-cancer drug have also attracted much attention. In this thesis, five diperoxovanadate compounds {bpV(ox), potassium bisperoxo(oxalato)oxovanadate, bpV(bipy), sodium bisperoxo(2,2'-bipyridine)oxovanadate、bpV(phen), potassium bisperoxo(1,10-phenanthroline)oxovanadate、bpV(pic), potassium bisperoxo(piclinato)oxovanadate, bpV(Imi-py), ammonium bisperoxo[2-(2'-pyridyl)-imidazole]oxovanadate} were synthesized and characterized. Their impacts on glucose metabolism in adipocyte and antitumor effect in hepatocellular carcinoma were investigated.

Four typical diperoxovanadate compounds [bpV(ox), bpV(bipy) bpV(phen), bpV(pic)] and a new diperoxovanadate compound bpV(Imi-py) were synthesized in water solution, and their spectral characters were analyzed. In order to study their insulin-like activity, glucose oxidase method was used to investigate the influence of the five diperoxovanadate compounds on glucose consumption in 3T3-L1 adipocytes which were fully differentiated. Influence of diperoxovanadate compounds on PPAR $\gamma$ , GLUT-4 and Resistin mRNA expression was analyzed by semi-quantitative RT-PCR. At the same time, Influence of diperoxovanadate compounds on GLUT-4 protein translocation was analyzed by western blot method. In order to study the anticancer effect of the diperoxovanadates, MTT, staining, DNA flow cytometry and gel electrophoresis methods were used *in vitro* to detect the influence of bpV(Imi-py) on morphological and biochemical changes of hepatoma cells Bel-7402. In addition, we investigated the mechanism by testing its catalytic activity on Caspase-3, -8, -9 and by observing the therapeutic effects of bpV(Imi-py) on H22 mouse tumor model, *in vivo*.

Our results show that all of the five diperoxovanadate compounds can promote the adipocyte glucose consumption, upregulate GLUT-4 and PPAR $\gamma$  mRNA gene

expression, downregulate Resistin gene expression and promote GLUT-4 protein translocation. BpV(phen) and bpV(Imi-py) show strong insulin-like activity, superior to the positive control  $\text{VOSO}_4$ . BpV(Imi-py) can induce Bel-7402 apoptosis in a dose-dependent manner, and improve the catalytic activities of Caspase-3, -8, -9. *In vivo*, bpV(Imi-py) can inhibit tumor growth and induce tumor apoptosis.

In conclusion, the new diperoxovanadate bpV(Imi-py) shows good insulin-like activity in adipocyte model, possible for anti-diabetes application. BpV(Imi-py) also has significant anti-tumor effect, which may be relevant to liver cell apoptosis mechanism.

Keywords: Diperoxovanadate; 3T3-L1 Adipocyte; Glucose Metabolism; Anti-hepatocellular Carcinoma Effect.

# 第一章 前言

## 1.1 钒化合物的理化、生物性质

### 1.1.1 理化性质

钒是化学元素周期表中第IV周期第VB族的过渡金属元素,是生命体的一种必需微量元素。它在地表中分布广泛,是地壳中含量相对丰富的过渡金属(~0.02%)。金属钒是具有金属光泽的银白色金属,属稀有难溶性金属,在一定温度下具有弹性和延展性。钒是多氧化态元素,各种氧化态的化合物都有美丽的颜色,故用传说中爱与美的女神 Vanadis 的名字命名为 Vanadium。在已知各种钒化合物中,钒可以是-1、0、+2、+3、+4 和+5 价,其中以+4 和+5 价化合物最为稳定。钒的原子量为 50.9,存在两种天然同位素: $^{50}\text{V}$ (丰度 0.24%)和 $^{51}\text{V}$ (丰度 99.76%)。

钒是种丰富多彩的元素,不仅表现在化学性质的复杂性,也反映于生物效应的多样性。钒有很强的配位能力,易与含 N、O 和 S 的化学基团配位形成种类繁多的化合物。钒通常以钒氧键的形式存在,为负价的氧包绕,形成不同配体的化合物。钒化合物本身还可聚合形成多种聚合物。自然界中常见的钒化合物有五氧化二钒( $\text{V}_2\text{O}_5$ )、三氧化二钒( $\text{V}_2\text{O}_3$ )、偏钒酸铵( $\text{NH}_4\text{VO}_3$ )和三氯化钒( $\text{VCl}_3$ )。钒化合物多带有不同的颜色特征,+5 价钒化合物常呈褐色或橙红色;+4 价、+3 价和+2 价钒化合物分别呈蓝、绿和紫色<sup>[1]</sup>。钒的溶液化学性质较为复杂。常见的+5 价钒化合物  $\text{V}_2\text{O}_5$ 、 $\text{Na}_3\text{VO}_4$  和  $\text{NaVO}_3$  溶于水后均以各种钒酸化合物的形式存在。随溶液的 pH 值、总钒浓度等变化,钒酸化合物会出现较为复杂的变化。钒的配位能力较强,易与多种缓冲液和其它小分子在溶液中起配位反应;此外,钒酸盐化合物易在水溶液中多聚(从二聚体到十聚体不等)或分解,更造成了含钒化合物溶液化学的复杂性。大多数情况下,溶液中的钒酸盐化合物以多种不同质子解离状态、不同聚合状态的混合物的形式存在<sup>[2]</sup>。

### 1.1.2 生物学性质

钒不仅有复杂的化学性质,也有多样的生物功能。钒对生物体的生长发育、心血管、肾脏、钠钾泵及糖代谢、脂肪代谢、癌症、骨骼均有重要的作用。钒通过磷酸盐或硫酸盐通道进入细胞。在胞液中,钒酸盐通过非酶的反应还原成氧钒

化合物。因此，氧钒化合物可能是钒在细胞内最主要的形式，在介导新陈代谢中起重要的作用。大部分胞内的钒受到一些蛋白质的限制，特别是谷胱甘肽，它能阻止钒的氧化，使自由钒在胞内的含量低于 1%。钒的血浆浓度与其生理上的胞内浓度（约 20 nM）相近，体内钒的总储蓄量约可达 100-200  $\mu\text{g}$ <sup>[3]</sup>。

钒在 pH 低于 3.5 的溶液中表现为钒氧基 ( $\text{VO}_2^+$ )；在碱性溶液中，其主导形式为钒酸钠 ( $\text{Na}_3\text{VO}_4$ )，它在化学性质上类似于磷酸  $\text{PO}_4^{3-}$ ；在中性溶液中主要形式为  $\text{VO}_4^-$ 。不过，钒在体液中的主要形式是偏钒酸钠  $\text{VO}_3^-$ ，它通过阴离子传输体系进入细胞，被还原型谷胱甘肽还原成  $\text{VO}_2^+$ 形式<sup>[4]</sup>。1971 年，钒被确定为生物体必需元素，其生理学功能和药理学作用逐渐引起人们的重视。钒的生物学功能主要包括：(1)抑制  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶；(2)抑制  $\text{Ca}$ -ATP 酶；(3)当浓度大于  $10^{-5}$  mol/L 时，钒酸盐与胰高血糖素一起对不同来源的腺苷环化酶起活化作用<sup>[5]</sup>。

### 1.1.3 钒在体内的代谢与吸收

许多报道表明钒化合物在肠胃的吸收很少，大约只有 10%，大部分钒在被十二指肠吸收前转变为阳离子的氧钒形式，但也有研究发现钒大部分转变为钒酸盐形式，然后通过阴离子转运体系而被吸收，其量是氧钒基形式的 5 倍之多。另据报道，氧钒在体内会自发氧化成钒酸盐。这些钒酸盐（通过转铁蛋白）和氧钒基（通过白蛋白和转铁蛋白）通过血液蛋白快速转运到各组织中。长期给予钒化合物，血液中并没有表现出毒性反应，这可能就是由于钒能快速地从血液转运到组织中去。钒进入的器官和组织如肝脏、肾脏、脑、心、肌肉和骨骼。长期口服钒化合物的大鼠在肝脏、脾脏、骨骼和肾脏组织都有明显的高含量的钒蓄积。没有被吸收的钒通过粪便排出。有报道称，当钒通过非肠道途径进入时，大部分的钒通过粪便、胆汁和尿排出。钒在高等动物体内的代谢示意图可用图 1.1 表示<sup>[6]</sup>。

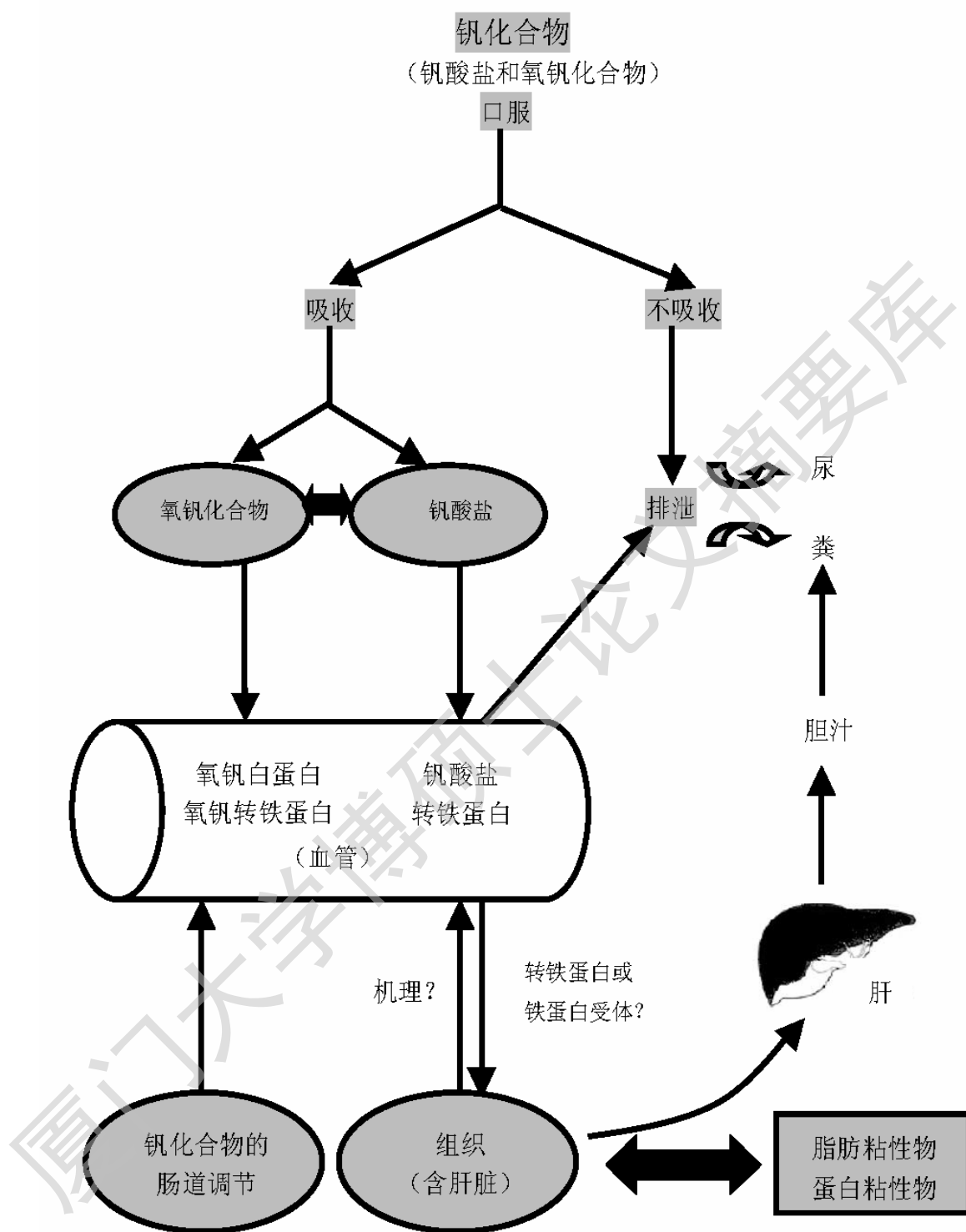


图 1 钒化合物在体内的吸收、分布和排泄流程图

Fig. 1.1 Major routes of absorption, distribution and excretion of vanadium compounds.

## 1.2 钒化合物的抗糖尿病作用

### 1.2.1 钒与糖尿病

虽然在 100 多年前<sup>[7]</sup>就观察到口服  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  能降低三分之二的糖尿病患者的糖尿，但直到 1985 年<sup>[8]</sup>才发现其可作为口服的胰岛素样。后续研究表明，对不同的 1 型糖尿病动物模型，钒能降低血浆中血糖的水平。对 2 型糖尿病的胰岛素抵抗实验模型，钒能降低血浆胰岛素水平及提高胰岛素敏感性。为此这些钒化合物可作为治疗 1 型和 2 型糖尿病的候选口服制剂<sup>[9]</sup>。

1970 年，发现钒离子是  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶及其它相关磷酸酶的有效抑制剂。1980 年，钒酸盐被证明能模拟胰岛素作用在大鼠脂肪组织中摄取己糖和促进葡萄糖代谢，在大鼠的隔膜和肝组织增加糖原合成，抑制肝细胞的糖原异生，并且+5 和+4 价钒都是有效的。1990 年代，发现钒在三大主要组织骨骼肌、脂肪和肝脏都有胰岛素样作用。后来的临床实验表明钒有着令人鼓舞的有益作用<sup>[10]</sup>。近 20 年来，人们对钒的类胰岛素作用进行了深入的研究。体外研究表明钒化合物能模拟胰岛素在主要组织中的代谢作用。不论胰岛素缺乏动物还是耐受动物，通过钒的治疗都能使血糖正常化，促进体内葡萄糖平衡<sup>[11]</sup>。钒化合物的作用涉及模拟胰岛素作用（或是胰岛素增强作用），主要包括刺激细胞对葡萄糖的摄取（有效降解血糖），降低血糖水平，抑制糖原异生和糖原分解（促进糖原生成），促进脂质的合成（抑制脂解）等，具体见表 1.1<sup>[12-15]</sup>。

表 1.1 钒介导的胰岛素应答组织的模拟胰岛素作用(根据文献<sup>[16]</sup>重制)

Table 1.1 Current list of the insulin-like actions mediated by vanadate in various insulin-responsive tissues

行为	直接效应	靶组织
己糖转运	刺激	骨骼肌
		大鼠脂肪细胞
脂肪生成	刺激	大鼠脂肪细胞
葡萄糖氧化	刺激	大鼠脂肪细胞
脂解	抑制	大鼠脂肪细胞
		骨骼肌

糖原合成	刺激	大鼠脂肪细胞
		大鼠肝细胞
促有丝分裂活性	增加	各种培养细胞
IGF-II 的转移	刺激或增加	大鼠脂肪细胞
K <sup>+</sup> 的吸收	刺激	心肌细胞
Ca <sup>2+</sup> -Mg <sup>2+</sup> -ATP 酶	抑制	大鼠脂肪细胞上的质膜
Ca <sup>2+</sup> 进入的流入量	刺激	脂肪细胞
胞内 pH	提高	A-431 细胞

表 2.2 钒化合物抗糖尿病的动物模型（根据文献<sup>[4]</sup>重制）

Table 2.2 Anti-diabetic effects of vanadium compounds in animal models of diabetes mellitus

	钒化合物类型	剂量	主要作用
1 型糖尿病动物模型（STZ 诱导的糖尿病大鼠和 BB 大鼠）	偏钒酸钠		
	正钒酸钠	0.2-1.1 mg/mL	降低葡萄糖水平，改善
	硫酸氧钒	(溶于饮水水中)	葡萄糖体内平衡及代谢
	乙酰丙酮氧钒		失常
	联麦氧钒		
2 型糖尿病动物模型（fa/fa Zucker 大鼠，db/db 和 ob/ob 小鼠，沙鼠）	过氧钒化合物		
	正钒酸钠	0.25-5.0 mg/mL	减少高血糖症，改善葡
	联麦氧钒	(溶于饮水水)	萄糖体内平衡，降低高
			血糖和高胰岛素血症

许多研究小组致力于开发各种有机钒化合物做为糖尿病治疗的潜在药物。常用的 1 型和 2 型糖尿病的动物模型及钒对两种动物模型的作用见表 2。在具有类胰岛素作用的含钒化合物中，有三类化合物受到较多的注意：简单的钒酸盐、四价钒的螯合物和五价钒的过氧化物。最早发现的类胰岛素钒化合物是简单的钒酸盐，如五价的 NaVO<sub>3</sub> 和 NaVO<sub>4</sub>，四价的 VOSO<sub>4</sub> 等。用目前通用链尿佐霉素（STZ）和 Biobreeding (BB) 糖尿病模型做动物实验，结果显示这些含钒化合物都具有降血糖作用，一些临床实验也给出肯定的结果，但这些化合物在体内吸收度较差且毒副



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库